



Title	Expression of activating transcription factor 2 in inflammatory macrophages in obese adipose tissues
Author(s)	宮田, 佑吾
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58509">https://hdl.handle.net/11094/58509</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	宮 田 佑 吾
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	第 2 4 6 9 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Expression of activating transcription factor 2 in inflammatory macrophages in obese adipose tissues (肥満脂肪組織中の炎症惹起性マクロファージにおけるATF2の発現・機能 の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 米田 悅啓 教 授 山本 亘彦 教 授 八木 健

## 論 文 内 容 の 要 旨

Background: White adipose tissue (WAT) of obesity is in state of inflammation with progressive infiltration by macrophages and overproduction of reactive oxygen species (ROS). Activating transcription factor 2 (ATF2) is a member of the ATF/CREB family of transcription factors and known to be activated by cellular stressors, such as inflammatory cytokines, LPS, and ROS.

Results: I found that ATF2 protein was significantly more induced in WAT from ob/ob mice compared to C57BL/6J mice. Total and phosphorylated ATF2 were highly expressed in infiltrated macrophages. Furthermore, flow cytometry analysis demonstrated that ATF2 expression was high in CD11c-positive/CD301-negative M1 macrophages.

Phosphorylation of ATF2 was induced by treatment with either H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> or LPS in RAW264.7 macrophage cells, and suppression of ATF2 expression by siRNA induced mRNA levels of ATF3, an anti-inflammatory molecule in macrophages in WAT.

Conclusion: ATF2 is expressed and activated in M1 macrophages in WAT of obese mouse, and ATF2 negatively regulates ATF3 mRNA levels in RAW264.7 macrophage cells.

#### 論文審査の結果の要旨

近年、肥満脂肪組織中で惹起されている様々なストレスが脂肪細胞の機能異常を引き起こし、メタボリックシンドロームの発症に関与していることが知られている。しかし、脂肪細胞の機能異常を引き起こす詳細な分子機序は解明されていない。そこで本論文では、細胞のストレス応答を担っている転写因子ATF2に着目した。まずin vivoでの発現解析から、肥満脂肪組織中のマクロファージにてATF2が発現し、リン酸化されていることを明らかにした。さらに、炎症惹起性のM1マクロファージにATF2が高発現していることを明らかにした。次にin vitroでの検討から、マクロファージにおけるATF2が炎症・酸化ストレスで活性化し、抗炎症的に作用する転写因子ATF3の発現を負に制御することを示した。以上のことから肥満脂肪組織中のM1マクロファージにおいて、ATF2はATF3の発現を負に制御することで、炎症惹起性を獲得していることが示唆された。本論文はデータが詳細でかつ多岐に渡っており、肥満脂肪組織における病態解明の手がかりとして非常に興味深い。従って、本論文が学位論文に値するものと認める。